耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime (CZX) の 組織移行に関する研究

— 特に頸部組織について —

樋渡 章二・仁瓶 誠五・藤原 隆行

大八木章博・新木 隆・松本 健

Tissue Concentration of Ceftizoxime in Patients with Otolaryngological Infections, Especially in the Neck

Shoji Hiwatashi, Seigo Nihei, Takayuki Fujiwara,
Shohaku Oyagi, Takashi Araki and Ken Matsumoto
(Osaka Red Cross Hospital)

After the i.v. injection of 1.0 g of ceftizoxime its tissue distribution was investigated in the parotid gland of 18 patients, the submandibular gland of 16, the anterior neck muscles of 18, the thyroid gland of 11, and the tongue of 6. The regression equation for each tissue concentration of ceftizoxime was found by pharmacodynamic analysis to be:

Parotid gland	$C=15.6 \times e^{-0.353t}$
Submandibular gland	$C=16.1 \times e^{-0.396t}$
Anterior neck muscles	$C=25.5 \times e^{-0.435t}$
Thyroid gland	$C=14.2 \times e^{-0.233t}$
Tongue	$C=26.8 \times e^{-0.533t}$

It was used to confirm ceftizoxime concentrations in the tissues. The tissue concentrations of ceftizoxime 2 hours after i.v. injection were $7.70 \mu\text{g/g}$ for the parotid gland, $7.29 \mu\text{g/g}$ for the submandibular gland, $10.68 \mu\text{g/g}$ for the anterior neck muscles, $8.91 \mu\text{g/g}$ for the thyroid gland, and $9.23 \mu\text{g/g}$ for the tongue. These tissue concentrations and the antibacterial activity of ceftizoxime indicate that it is very useful in the treatment of otolaryngological infections and postoperative infections.

は じ め に

最近, 耳鼻咽喉科領域においても各科領域と同様にグラム陰性桿菌, 特にその中で *Serratia* をはじめとする弱毒菌や *Bacteroides* などの嫌気性菌による感染症が注目されはじめた. これらの細菌は多くの β -lactamase を産生するため従来の Cephem 系抗生剤のほとんどは無効であったが, いわゆる第Ⅲ世代 Cephem 系抗生剤の登場により, 治療が可能となった.

また, 通常抗生剤の有用性を評価する時, その抗生剤の起炎菌に対する抗菌力 (MIC) と抗生剤の体力動態の指標としての血清中濃度が用いられることが多い. しかし化学療法において抗生剤濃度が真に問われるのは血清中ではなくて感染病巣内濃度である. すなわち投与された抗生剤が, どの程度病巣に移行し, どの程度想定される起炎菌の MIC をカバーしているかが抗生剤選択の重要なポイントと考えられる.

今回, 我々は藤沢薬品工業が開発した, グラム陰性桿菌や嫌気性菌に強い抗菌力を有する第Ⅲ世代の Cephem 系抗生物質である Ceftizoxime (商品名 Epocelin®, 以下 CZX と略す) の組織移行性について検討したので報告する.

実験材料および方法

(1) 血清中濃度, 組織内濃度の測定

対象は耳下腺18例, 顎下腺16例, 前頸筋18例, 甲状腺11例, 舌6例, 総計69例である. 耳下腺, 顎下腺, 前頸筋の各組織は全て頸部郭清時に採取したもので, 全例正常組織である. 一方, 甲状腺, 舌は癌または良性腫瘍摘出に際して得られた病的組織を含んでいる. CZX の投与は術前または手術開始直後に1 g を one shot 静注とした. 摘出した組織をそれぞれ約1 g 採取し, 付着した血液を滅菌ガーゼで充分採り除いた後直ちに凍結保存し, 測定に供した. また組織採取と同時に肘静脈より採血し, 血清中濃度を測定した. CZX 濃度の測定は, クエン酸ナトリウム培地を用いて, *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 disc 法で行

なった. 標準曲線は, 血清中濃度測定用にはコンセーラ, 組織内濃度測定用には M/15 リン酸緩衝液を用いて作製し, 濃度測定は全て藤沢薬品中央研究所で行なった.

(2) 薬動力学的検討

組織内および血清中 CZX の濃度推移を実測値より後に付記するように two compartment open model を用いて薬動力学的に解析した. なお, このモデルより導かれる血清中および組織内濃度の理論式は $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ (A, B, α, β は定数, t は静注後の時間) で表わされるが $\alpha \gg \beta$ の時, 充分大きい t に対して $e^{-\alpha t} \div 0$ とみなせるので $C = Be^{-\beta t}$ としてよいと考えられる.

結 果

(1) 組織内濃度および摘出時の血清中濃度の実測値を各組織ごとに表1~5に示した.

(2) 薬動力学的解析 (図1~5)

i) 耳下腺組織内濃度の回帰式は $C_2 = 15.6e^{-0.353t}$ (対応する血清中濃度 $C_1 = 45.2e^{-0.437t}$ 以下組織内濃度, 血清中濃度をそれぞれ C_2, C_1 で表わす) であり, これより, one shot 静

注後の組織内濃度を経時的に推定すると, 1時間 $10.96 \mu\text{g/g}$ (血清中濃度 $29.20 \mu\text{g/ml}$ 以下括弧内は血清中濃度に対応する), 2時間 $7.70 \mu\text{g/g}$ ($18.86 \mu\text{g/ml}$), 4時間後 $3.80 \mu\text{g/g}$ となる. また半減期は1.96時間 (1.59時間) となり, さらにこの回帰式の有意性判定の指標となる相関係数は0.84 (0.94) である. 以下結果の

表 1. CZX 1g 静注後の血清および
耳下腺組織内濃度

症 例	組織採取時間 (分)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	組 織 内 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	202	6.43	5.04
2	81	25.50	12.60
3	325	5.80	2.71
4	90	26.50	6.08
5	125	20.00	7.55
6	130	19.00	14.20
7	200	10.00	5.55
8	140	8.80	5.94
9	177	11.50	6.60
10	159	21.50	7.05
11	100	25.50	9.30
12	210	11.50	6.90
13	313	4.50	2.46
14	195	17.80	4.50
15	380	3.41	1.35
16	218	5.21	1.04
17	490	1.54	1.43
18	420	1.40	1.00

表 2. CZX 1g 静注後の血清および
顎下腺組織内濃度

症 例	組織採取時間 (分)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	組 織 内 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	81	25.50	6.89
2	325	5.80	1.91
3	235	6.10	2.61
4	125	20.00	9.90
5	130	19.00	12.00
6	88	20.00	9.65
7	159	21.50	5.37
8	100	25.50	10.80
9	21	70.00	15.00
10	210	11.50	6.00
11	313	4.50	3.75
12	195	17.80	2.57
13	380	3.41	1.56
14	360	3.19	0.90
15	218	5.21	1.34
16	490	1.54	0.81

表 3. CZX 1g 静注後の血清および
前頸筋組織内濃度

症 例	組織採取時間 (分)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	組 織 内 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	60	58.50	11.00
2	10	81.40	25.60
3	202	6.43	4.14
4	54	31.00	22.90
5	120	30.00	15.50
6	120	10.00	6.18
7	81	25.50	20.30
8	231	17.00	7.15
9	340	16.00	4.49
10	325	5.80	1.31
11	90	26.50	7.15
12	235	6.10	2.40
13	125	20.00	10.30
14	130	19.00	13.00
15	108	20.00	15.10
16	177	11.30	6.88
17	159	21.50	15.00
18	100	25.50	10.80

表 4. CZX 1g 静注後の血清および
甲状腺組織内濃度

症 例	組織採取時間 (分)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	組 織 内 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	73	24.60	11.90
2	231	17.00	4.68
3	54	31.00	14.70
4	45	38.00	7.79
5	11	105.00	7.92
6	95	20.00	5.95
7	99	25.00	13.80
8	130	18.00	9.81
9	80	28.00	16.90
10	66	28.00	18.40
11	149	15.50	6.68

表 5. CZX 1g 静注後の血清および
舌組織内濃度

症 例	組織採取時間 (分)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	組 織 内 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	15	71.00	59.40
2	150	10.00	2.97
3	250	8.50	2.10
4	380	3.41	1.81
5	360	3.19	1.36
6	220	5.21	2.00

CZX 血清中濃度

CZX 耳下腺内濃度

図 1

み記す.

ii) 顎下腺組織内濃度: 回帰式 $C_2 = 16.1e^{-0.396t}$ ($C_1 = 52.5e^{-0.451t}$), 組織内濃度の推定値: 1 時間 $10.84 \mu\text{g}/\text{g}$ ($33.44 \mu\text{g}/\text{ml}$), 2 時間 $7.29 \mu\text{g}/\text{g}$ ($21.30 \mu\text{g}/\text{ml}$), 4 時間 $3.30 \mu\text{g}/\text{g}$ ($8.64 \mu\text{g}/\text{ml}$), 6 時間 $1.50 \mu\text{g}/\text{g}$ ($3.51 \mu\text{g}/\text{ml}$), 半減期 1.75 時間 (1.54 時間), 相関係数 0.89

(0.96) である.

iii) 前頸筋組織内濃度: 回帰式 $C_2 = 25.5e^{-0.435t}$ ($C_1 = 45.9e^{-0.361t}$), 1 時間 $16.51 \mu\text{g}/\text{g}$ ($31.99 \mu\text{g}/\text{ml}$), 2 時間 $10.68 \mu\text{g}/\text{g}$ ($22.30 \mu\text{g}/\text{ml}$), 4 時間 $4.48 \mu\text{g}/\text{g}$ ($10.83 \mu\text{g}/\text{ml}$), 6 時間 $1.88 \mu\text{g}/\text{g}$ ($5.62 \mu\text{g}/\text{ml}$), 半減期 1.59 時間 (1.92 時間), 相関係数 0.82 (0.75) である.

CZX血清中濃度

CZX顎下腺内濃度

図 2

CZX血清中濃度

CZX前頸筋内濃度

図 3

CZX血清中濃度

CZX甲状腺内濃度

図 4

CZX血清中濃度

CZX舌組織内濃度

図 5

図6 組織/血清濃度比の時間的推移

iv) 甲状腺組織内濃度：回帰式 $C_2 = 14.2e^{-0.233t}$ ($C_1 = 51.6e^{-0.413t}$), 1時間 $11.25 \mu\text{g/g}$ ($34.14 \mu\text{g/ml}$), 2時間 $8.91 \mu\text{g/g}$ ($22.59 \mu\text{g/ml}$), 4時間 $5.59 \mu\text{g/g}$ ($9.89 \mu\text{g/ml}$), 半減期2.97時間 (1.68時間), 相関係数0.51 (0.78) である。

v) 舌組織内濃度：回帰式 $C_2 = 26.8e^{-0.533t}$ ($C_1 = 50.9e^{-0.473t}$), 1時間 $15.72 \mu\text{g/g}$ ($31.72 \mu\text{g/ml}$), 2時間 $9.23 \mu\text{g/g}$ ($19.76 \mu\text{g/ml}$), 4時間 $3.18 \mu\text{g/g}$ ($7.67 \mu\text{g/ml}$), 半減期1.30時間 (1.47時間), 相関係数0.86 (0.94) である。

次に上記の各 C_2/C_1 は組織内濃度：血清中濃度，すなわち血清より組織へのC Z Xの移行率を経時的に表したものである (図6)。甲状腺・耳下腺・顎下腺の場合，one shot 静注後徐々に移行率は上昇するが，前頸筋・舌の場合，逆に移行率は低下する。また両者の低下の時間

表6 MIC₈₀以上組織内濃度持続時間

	MIC ₈₀	持続時間 (hr)				
	($\mu\text{g/ml}$)	耳下腺	顎下腺	前頸筋	甲状腺	舌
S. aureus	3.13	4.6	3.2	4.8	6.4	4.0
E. coli	0.2	12.3	11.8	11.5	18.3	9.2
Klebsiella	0.1	14.3	12.8	12.7	21.3	10.5
H. influenzae	0.05	16.3	14.6	14.3	24.2	11.8
P. mirabilis	0.025	18.2	16.3	15.9	27.2	13.1

的推移は非常に近似している。

次に，上記の各回帰式より，1 g one shot 静注後の各組織内濃度が，S. aureus, E. coli, Klebsiella, H. influenzae, P. mirabilis のMIC₈₀以上を維持する時間を計算した (表6)。

S. aureus の場合，MIC₈₀以上組織内濃度持続時間は3.2～6.4時間であるが，その他の菌種では9.2～27.2時間で非常に長かった。

考 按

C Z X は我国で開発された注射用の半合成 Cephem 系抗生剤で、いわゆる第Ⅲ世代の抗生剤に属す。その抗菌スペクトラムは、*Serratia*, *Bacteroides fragilis* まで拡大され、*Str. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Indol* 陰性・陽性 *Proteus*, *H. influenzae* に対する抗菌力がさらに増強された。また、 β -lactamase に対しても非常に安定で、従来の Cephem 耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すといわれている。

最近、耳鼻咽喉科領域においても、グラム陰性桿菌や嫌気性菌の検出される率が高くなってきており、今後、高齢人口の増加や医療技術の進歩に伴う各種医原的要因によって、*Serratia* 等の弱毒菌が分離同定されるいわゆる *Opportunistic infection* の増加も予想される¹⁾²⁾。

さて、耳鼻咽喉科領域における組織移行性に関する研究は従来、上顎洞粘膜・口蓋扁桃・耳漏中への移行の検討が主たるもので³⁾⁴⁾、耳下腺・顎下腺・前頸筋・甲状腺・舌等を対象にした報告は非常に少ない⁵⁾⁶⁾。その理由は前三者の症例数が多いことに加えて、手術時間がほぼ一定して、組織摘出までの時間を自由に調節できること、すなわち解析が比較的容易にできるためであろう。一方、後者の場合、症例数が比較的少なく、かつ、摘出に要する時間が症例により異なることが多いため、薬動力学的解析が必要となってくる。

まず、急性・慢性耳下腺炎の場合、起炎菌として報告されているものは、*S. aureus*, *S. pneumoniae*⁷⁾, *E. coli*, *H. influenzae*⁸⁾ などである。そしてこれら菌種の C Z X に対する

MIC₈₀ 値はそれぞれ、 $3.13 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$ であることから、表 6 に示したように C Z X 1 g one shot により 4.6 時間から 16.3 時間にわたり MIC₈₀ 以上の耳下腺組織内濃度を得ることができる。

次に顎下腺炎の場合、起炎菌に関する報告は見当らない。その理由は、発症機転として唾石が関与し、感染は二次的に発生したにすぎないためと考えられる。更に、当該部位の感染症がほとんどないためか、化膿性甲状腺炎・筋炎・舌炎の起炎菌に関する報告もない。それゆえ、これら組織に対する C Z X 移行性の検討は、術後感染及びその予防が目的となる。表 6 に示したように *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* 等に対して MIC₈₀ 以上のこれら組織内濃度持続時間が 9.2 時間以上であることを考えると、術後感染症の起炎菌として *S. aureus* 以外の菌種が予想される場合、1 日 2 回の C X Z 1 g one shot 静注、あるいは投与量を減ずるか投与回数を少なくしても、十分な治療効果が得られることが期待される。*S. aureus* が起炎菌の場合、C Z X の投与回数を増すことが必要となるが、問題は *Serratia* 感染症の場合である。*Serratia* は従来、アミノ配糖体系抗生剤が first choice であったが、その抗菌力は充分とはいえず⁹⁾、また副作用のため長期連用がでない。C Z X の *Serratia* に対する MIC₈₀ 値が *S. aureus* のそれと等しい $3.13 \mu\text{g/ml}$ であることを考えると、従来治療手段に乏しかった *Serratia* 感染症に有力な武器が出現したといっても過言でない。

付 記

薬動力学的解析の理論式はその結果のみが用いられてその真偽に迷うことがあるので、one shot 静注時の導出のしかたを以下に略記する。

まず、C Z X の体内分布が two compartment open model (図 7) に従うものと仮定する。更に、血清中より組織内への移行、およびその逆、血清中より体外への排泄の三者が、

K_1, K_2, K_3 : 移行速度定数

図7 two compartment open model

反応速度論でいう一次速度，すなわち，速度変化率が定数と濃度の積で表されると仮定する。血清中濃度 A ，組織内濃度 B （それぞれ前記 C_1, C_2 に対応）に関して，

$$\frac{dA}{dt} = -K_1A + K_2B - K_3A = -(K_1 + K_3)A + K_2B \quad \text{①}$$

$$\frac{dB}{dt} = K_1A - K_2B \quad \text{②}$$

が成り立つ。ただし K_1, K_2, K_3 はそれぞれ血清より組織への移行速度定数，組織より血清への移行速度定数，排泄速度定数を示す。

次に①②の解を求めるため，以下の演算を行う。①を t で微分して

$$\frac{d^2A}{dt^2} = -(K_1 + K_3) \frac{dA}{dt} + K_2 \frac{dB}{dt}$$

②を代入して

$$\frac{d^2A}{dt^2} = -(K_1 + K_3) \frac{dA}{dt} + K_2 (K_1A - K_2B) \quad \text{③}$$

①③より B を消去して

$$\frac{d^2A}{dt^2} + (K_1 + K_2 + K_3) \frac{dA}{dt} + K_2K_3A = 0 \quad \text{④}$$

④の特性方程式は異なる2実根をもつ。実際，判別式

$D = (K_1 + K_2 + K_3)^2 - 4K_2K_3 = (K_2 - K_3)^2 + K_1(K_1 + 2K_2 + 2K_3)$ 又は $D = (K_1 + K_2)^2 + K_3(K_3 - 2K_2 + K_1)$ となるが， K_1, K_3 は正定数であるから（0又は負とすると移行がない又

は逆方向への移行となって不合理）， $K_2 \geq 0$ なら前記の式中 $K_1(K_1 + 2K_2 + 2K_3) > 0$ ， $K_2 < 0$ なら後記の式中 $K_3(K_3 - 2K_2 + K_4) > 0$ となり，いずれにしても $D > 0$ である。

よって，④の一般解は

$$A = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t} \quad \text{⑤}$$

$$\text{但し } \alpha + \beta = K_1 + K_2 + K_3 \quad \text{⑤'}$$

$$\alpha\beta = K_2K_3 \quad \text{⑤''}$$

次に，不定係数 C_1, C_2 を決定する。one shot 静注後数分にして血清中濃度は最高濃度は達するので，近似的にそれを $t = 0$ のとき $A = A_0$ （初濃度が最高濃度），また組織内濃度の初濃度は $B = B_0 = 0$ の如く初期条件を設定してよい。

$t = 0$ を⑤に代入して

$$A_0 = C_1 + C_2 \quad \text{⑥}$$

⑤を微分して

$$\frac{dA}{dt} = - (C_1 \alpha e^{-\alpha t} + C_2 \beta e^{-\beta t}) \quad \text{⑦}$$

①⑦より $\frac{dA}{dt}$ を消去して

$$- (C_1 \alpha e^{-\alpha t} + C_2 \beta e^{-\beta t}) = - (K_1 + K_3) A + K_2 B$$

$t = 0$ を代入して

$$- (C_1 \alpha + C_2 \beta) = - (K_1 + K_3) A_0 + K_2 B_0 = - (K_1 + K_3) A_0$$

すなわち $C_1 \alpha + C_2 \beta = (K_1 + K_3) A_0 \quad \text{⑧}$

C_1, C_2 に関する連立方程式⑥⑧を解いて

$$C_1 = \frac{A_0}{\alpha - \beta} (K_1 + K_3 - \beta) = \frac{\alpha - K_2}{\alpha - \beta} A_0$$

$$C_2 = \frac{A_0}{\alpha - \beta} (\alpha - K_1 - K_3) = \frac{K_2 - \beta}{\alpha - \beta} A_0$$

初期抗生剤投与量を D_0 ，抗生剤の血清中分布容積を V_c とすると $A_0 = D_0 / V_c$ 。

以上により，抗生剤の血清中濃度は

$$A = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t} \quad \text{⑨}$$

$$\text{ただし } \alpha + \beta = K_1 + K_2 + K_3 \quad \alpha\beta = K_2K_3$$

$$C_1 = \frac{\alpha - K_2}{\alpha - \beta} \cdot \frac{D_0}{V_c} \quad C_2 = \frac{K_2 - \beta}{\alpha - \beta} \cdot \frac{D_0}{V_c}$$

次に組織内濃度 B を求める。

⑤⑦を①に代入して

$$\begin{aligned} K_2 B &= (K_1 + K_3) A + \frac{dA}{dt} \\ &= C_1 (K_1 + K_3 - \alpha) e^{-\alpha t} + C_2 (K_1 + K_3 - \beta) e^{-\beta t} \\ &= C_1 (\beta - K_2) e^{-\alpha t} + C_2 (\alpha - K_2) e^{-\beta t} \\ \text{ゆえに } B &= C_1 \cdot \frac{\beta - K_2}{K_2} e^{-\alpha t} + C_2 \frac{\alpha - K_2}{K_2} e^{-\beta t} \\ &\dots\dots\dots ⑩ \end{aligned}$$

ただし $\alpha \gg \beta$ のときは充分大きい t に対して $e^{-\alpha t} \approx 0$ となるから⑨⑩は

$$A \approx C_2 e^{-\beta t} \dots\dots\dots ⑨'$$

$$B \approx C_2 \cdot \frac{\alpha - K_2}{K_2} e^{-\beta t} \dots\dots\dots ⑩'$$

と表される。

なお、図7の組織区画は、体内の組織全体を表しているから、より正確には図8の如く組織区画を(1)(2)と分割して、区画(1)に個々の組織を、区画(2)にその他の体内組織全体を割り当てて、回帰すべき式を求めるべきである。その場合には区画(1)に関して冒頭の連立微分方程式

図 8

①, ②と同様の関係式を追加する必要がある。その結果、組織内濃度は $B = C_1 e^{-\alpha t} + C_2 e^{-\beta t} + C_3 e^{-\gamma t}$ ($\gamma > \alpha > \beta > 0$) となるが大きな t の値に対しては $e^{-\gamma t}$ が $e^{-\alpha t}$ に対して無視できる程度に小さくなり、近似的に式⑩と同様の形となる。更に大きな t の値に対しては $e^{-\gamma t}$, $e^{-\alpha t}$ が $e^{-\beta t}$ に対して無視できる程度に小さくなり、近似的に式⑩'の形となる。

結 論

1. C Z X 1 g 静注時の組織移行性を耳下腺18例、顎下腺16例、前頸筋18例、甲状腺11例、舌6例について検討した。

2. 薬動力学的解析により、実測値より組織内濃度の回帰式を導出し、組織内濃度を推定した。

3. 各組織とも C Z X 1 g 静注により充分な組織内濃度を長時間にわたり持続した。

4. 最近注目されてきた *Serratia* に対しても、投与法を工夫することにより充分な組織内濃度を維持することができる。

以上、組織内濃度の持続時間と C Z X の抗菌力の強さとを考え合わせるにより、C Z X は耳鼻咽喉科領域の感染症の治療および術後感染予防に非常に有用な薬剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) 相川直樹：細菌感染症。耳喉 52:773~781, 1980.
- 2) 中村 功：嫌気性菌感染症。耳喉 12:783~786, 1980.
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefprozime に関する基礎的ならびに臨床的研究。耳鼻臨床 74:1621~1637, 1981.
- 4) 高須照男，他：耳鼻咽喉科領域における Cefazolin の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 18:836~843, 1970.
- 5) 小川 敬，他：耳鼻咽喉科感染症に対する Cefatrizine の臨床治験成績。耳展 26:補2:157~163, 1983.
- 6) 三好豊二，他：セファメジン点滴時の組織内濃度。耳鼻臨床 73:1719~1727, 1980.
- 7) Krippae WW, et al: Acute suppurative pa-

rotitis: a study of 161 cases. Ann Surg 156: 251~257, 1962.

- 8) Fainstein F, et al: Acute bilateral suppurative parotitis due to haemophilus influenzae. Arch Intern Med 139: 712~713, 1979.

- 9) 出口浩一: 臨床分離菌株のアミノ配糖体剤を主と

する抗生物質に対する感受性. Jap J Antibiotics 35: 1977~1986, 1982.

原稿到着: 昭和59年9月18日
別刷請求先: 樋渡章二
〒543 大阪市天王寺区筆ヶ崎 5-53
大阪赤十字病院耳鼻咽喉科